

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

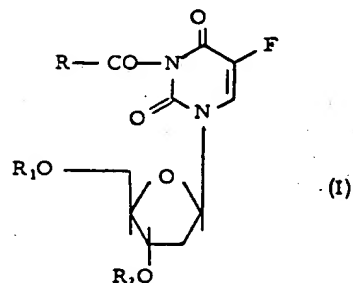
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

82786 D/45 B03 FUNA 04.03.80
 FUNAI PHARM IND KK *J5 6123-917
 *04.03.80-JP-027128 (29.09.81) A61k-31/70 C07h-19/06
 Antitumour compsn. - config. 2'-deoxy-5-fluorouridine and polyethylene glycol

B(4-B3, 4-C3B, 12-G7) 3

150

Antitumour compsn. contains polyethylene glycol and a 2'-deoxy-5-fluorouridine deriv. of formula (I):



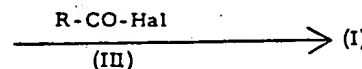
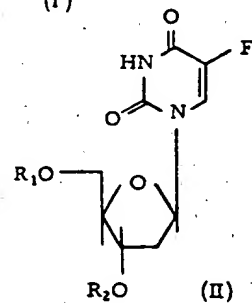
(R is an opt. substd. phenyl or heterocyclic residue;
 R₁ and R₂ are H or alkylcarbonyl).

ADVANTAGE

The antitumour compsn. is easily absorbable from the digestive tract and indicates increased carcinostatic action.

PREPARATION

(1)



(2) When R is a substd. phenyl gp., the substituent(s) on the phenyl may be converted. E.g. aralkyloxy or nitro is reduced respectively into hydroxy or amino; amino is

J56123917+

formed into acylamino; or hydroxyl is reacted with (opt. substd.) alkyl halide to give alkoxy.

DETAILS

The polyethylene glycol is pref. commercially available polyethylene glycol 200, 400 or 600. The antitumour compsn. may be prepared by dissolving (I) in polyethylene glycol. The compsn. may be administered orally (either directly or diluted with water etc.), by injection or as suppository. (I) has much less toxicity compared with 5-FU, and the dose of the compsn. is preferably in a range such that the amt. of (I) is 10-1000 mg per day.

EXAMPLE

3-(3-Fluorobenzoyl)-2'-deoxy-3',5'-di-O-acetyl-5-fluorouridine (50 mg) was placed in a centrifugal precipitation tube, polyethylene glycol 400 (0.5 ml) was added to the sample, and resultant mixt. was shaken vigorously at room temp. on a Thermo-mixer, type TM-105, (RTM) machine for five minutes to effect dissolution to give a liquid preparation for oral admin. Thus prepared compsn. was a colourless clear liquor, and no residual substance was found. (14ppW69).

J56123917

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56-123917

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 31/70
// C 07 H 19/06

識別記号
ADU

庁内整理番号
6617-4C
7252-4C

④ 公開 昭和56年(1981)9月29日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 14 頁)

⑭ 抗腫瘍剤組成物

- ① 特 願 昭55-27128
② 出 願 昭55(1980)3月4日
③ 発 明 者 藤井節郎
豊中市西緑ヶ丘1丁目4番大阪
大学緑ヶ丘宿舍27-131号
④ 発 明 者 安井凡平
生駒市辻町882番16
⑤ 発 明 者 酒井和家
京都市伏見区向島二ノ丸町151
番地の58向島市営住宅1-4棟
215号
⑥ 発 明 者 浜武徹

枚方市桜丘町5-4-103

- ⑦ 発 明 者 中川久
八幡市男山香呂3番地
⑧ 発 明 者 川崎正弘
橿原市木原町153-1
⑨ 発 明 者 橋本岩雄
大阪市城東区野江1丁目7番24
-715号
⑩ 発 明 者 倉米市
門真市千石東町4番29-109号
⑪ 出 願 人 フナイ薬品工業株式会社
大阪市東区釣鐘町2丁目40番地
⑫ 代 理 人 弁理士 有賀三幸 外1名
最終頁に続く

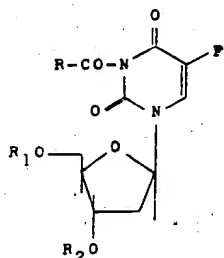
明 細 書

1. 発明の名称

抗腫瘍剤組成物

2. 特許請求の範囲

1. 一般式 (1)



(1)

(式中、Rは置換基を有することがあるフェニル基又はヘテロ環置換基を有し、R₁及びR₂は同一又は異つて、水素原子又はアルキルカルボニル基を示す)

て表わされる2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体及びポリエチレングリコールを含有することを特徴とする抗腫瘍剤組成物。

2. 2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体が、(1)式中Rが置換基を有するフェニル基で表わされる化合物である特許請求の範囲第1項記載の抗腫瘍剤組成物。

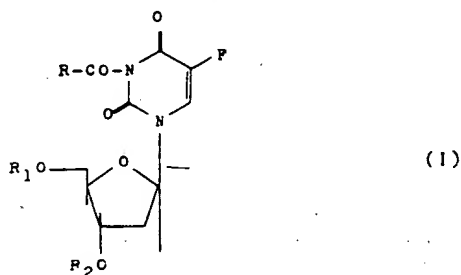
3. 2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体が、(1)式中Rが1又は2以上のアルキル基、アルコキシ基、アシルオキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アシルアミノ基、ニトロ基、アラキルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基、アルコキシカルボニルメトキシ基、ハロゲン原子又は-L₁-O-R₃、-L₁-O-L₂-O-R₃ (L₁及びL₂は同一又は異つてアルキレン基を、R₃はアルキル基)で置換されたフェニル基で表わされる化合物である特許請求の範囲第2項記載の抗腫瘍剤組成物。

4. ポリエチレングリコールが、ポリエチレングリコール200、ポリエチレングリコール400又はポリエチレングリコール600である特許請求の範囲第1〜3項の何れかの項記載の抗腫瘍剤組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体を主成分とする新規な抗腫瘍剤組成物に係り、その目的とするところは、消化器官からの吸収がよく、制癌作用の発現を増大せしめた抗腫瘍剤組成物を提供せんとするにある。

2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体には、制癌作用を有する医薬品として有用なものが多く、其中、特に次の一般式(1)で表わされる新規化合物は極めて優れた制癌作用を有することが見出された(例えば、特開昭53-108955号)。



(式中、Rは置換基を有することがあるフェニル

基)を示す。本発明者は、かかる欠点を克服せんと鋭意研究を行つた結果、2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体(1)が、極めて毒性の低いポリエチレングリコールに溶解すること、そしてポリエチレングリコールに溶解した状態で経口的に投与すると、消化器官からの吸収がよく、制癌作用の発現が著しく増大することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、前記一般式(1)で表わされる2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体及びポリエチレングリコールを含有する抗腫瘍剤組成物を提供するものである。

本発明組成物中の主たる有効成分である(1)式の化合物において、Rで表わされるフェニル基の置換基としては、例えば、アルキル基、アルコキシ基、アシルオキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アシルアミノ基、ニトロ基、アラキルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、ハロゲン原子又は $-L_1-O-R_3$ 、 $-L_1-O-L_2-O-R_3$ (L_1 及び L_2 は同一又は異つてア

ルキレン基を示し、 R_1 及び R_2 は同一又は異つて、水素原子又はアルキルカルボニル基を示す)。

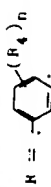
しかし、これらの化合物は水に溶解性乃至は不溶性であつて、少量の界面活性剤等の溶解補助剤の添加ではその溶解性は改善されない。従つて、かかる化合物を特に経口的に投与した場合、消化器官内において溶解していない状態で存在するため、消化器官からの生体内への吸収に懸念があり、ひいては薬理作用(制癌作用)の効果発現等にも好ましくない影響を及ぼしている。

これら化合物の溶解性、吸収の改善を計るためには、医薬品粒子の粒性を物理的に小さくする方法が考えられるが、粉碎や微細化工程においては空中に微細粉末が飛散し、これらの量が微量であっても、その作用が制癌作用であることに鑑みても、かかる操作は作業者に対する安全性の点から工率上好ましくない。また、界面活性剤の使用も考えられるが、これら自体副作用を有するものであるから、多量の使用は避けなければならない。

ルキレン基を、 R_3 はアルキル基)で表わされるものが挙げられ、これらは1又は2以上が置換していてもよい。また、ヘテロ環置基としては、例えば、フリル基、チオフェニル基、ベンゾフリル基、ピリジル基、ピラジニル基、キノリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基等が挙げられる。

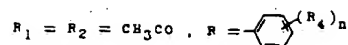
(1)式で表わされる代表的化合物としては次のものが例示される。

以下示す。

(1) $H_1 = H_2 = CH_3CO$

$(R_4)_n$	融点(°C) または 性状	IR($\nu_{C=O}$) (cm^{-1}) CHCl ₃	UV(λ_{max}^{EtOH}) (nm)
2-メチル	108~109	1748, 1715, 1668	255
2,3-ジメトキシ	159~141	1745, 1715, 1670	264.327
水素	初末	1748, 1715, 1665	253
3-メチル	99~100	1750, 1720, 1670	257
4-メチル	初末	1745, 1715, 1670	263
2,3-ジメチル	・	1748, 1718, 1665	259
2,4-ジメチル	・	1745, 1712, 1668	264.5
2,5-ジメチル	・	1742, 1715, 1663	258.5
2,6-ジメチル	・	1748, 1720, 1673	267
3,4-ジメチル	・	1743, 1718, 1665	266.5
3,5-ジメチル	・	1748, 1718, 1670	262.5
2,4,6-トリメチル	・	1750, 1718(=h), 1675	272
2-エチル	・	1748, 1715, 1665	256
4-イソプロピル	・	1748, 1715, 1668	263.5
4-tert-ブチル	・	1748, 1715, 1665	264
4-n-ペンチル	・	1745, 1718, 1667	264.5
2-メトキシ	・	1748, 1715, 1668	257.5, 311.5
4-メトキシ	・	1750, 1715, 1673	286
2,4-ジメトキシ	・	1740, 1705(=h), 1663	277.314
3,4,5-トリメトキシ	・	1743, 1713, 1668	285
2-エトキシ	・	1740, 1708, 1665	258.323
4-エトキシ	・	1740, 1710, 1668	287.5
4-n-プロポキシ	125~127	1745, 1712, 1665	288
4-n-ブトキシ	146~148	1745, 1713, 1665	287.5
2-フルオール	初末	1752, 1720, 1675	249.5

$(R_4)_n$	融点(°C) または 性状	IR($\nu_{C=O}$) (cm^{-1}) CHCl ₃	UV(λ_{max}^{EtOH}) (nm)
3-フルオール	73.5~75	1748, 1720, 1670	250.5
4-フルオール	初末	1750, 1718, 1670	255
2-クロル	・	1748, 1720, 1672	255
3-クロル	・	1748, 1718, 1674	253.5
4-クロル	・	1750, 1720, 1673	263
2,4-ジクロル	・	1745, 1718, 1675	263.5
3,5-ジクロル	・	1748, 1720, 1675	258
3-ブロム	・	1748, 1720, 1672	255
2-アセチルオキシ	・	1750, 1720, 1675	253



(R ₄) _n	融点(℃) または 性 状	NMR スペクトル (CDCl ₃), δ(ppm)			UV _{EtOH} max (nm)
		クリジン部分		フェニル基部分	
		H ₆ (d)	H ₁ (broad-t)		
2-メタンサルホニルオキシ	粉末	7.56	6.04	7.04-7.80(m, aromatic H), 3.08(s, CH ₃ SO ₂)	254
3-メタンサルホニルオキシ	粉末	7.56	6.04	7.30-7.80(m, aromatic H) 3.08(s, CH ₃ SO ₂)	251.5
4-メタンサルホニルオキシ	粉末	7.78	6.24	8.00(d, H ₂ , H ₆), 7.41(d, H ₃ , H ₅) 3.19(s, CH ₃ SO ₂)	257.5
2-ベンジルオキシ	粉末	7.86	5.83	6.76-7.44(m, aromatic H) 4.78(s, C ₆ H ₅ CH ₂ O)	260
3-ベンジルオキシ	粉末	7.58	6.04	7.00-7.40(m, aromatic H) 4.88(s, C ₆ H ₅ CH ₂ O)	262
4-ベンジルオキシ	粉末	7.70	6.22	7.82(d, H ₂ , H ₆), 6.97(d, H ₃ , H ₅), 7.20-7.40 (m, aromatic H), 5.08(s, C ₆ H ₅ CH ₂ O)	276
2-ヒドロキシ	粉末	7.63	6.14	6.70-7.60(m, aromatic H)	260
3-ヒドロキシ	粉末	7.91	6.32	7.04-7.60(m, aromatic H)	263
4-ヒドロキシ	粉末	7.68	6.14	7.60(d, H ₂ , H ₆), 6.64(d, H ₃ , H ₅) 6.80-7.24(m, aromatic H), 4.44(s, C ₂ H ₅ OCOCH ₂ O), 4.1付近(m, CH ₃ CH ₂ O), 1.20(t, CH ₃ CH ₂ O)	293
3-エトキシカルボニルメトキシ	粉末	7.34	5.92	7.90(d, H ₂ , H ₆), 6.98(d, H ₃ , H ₅), 4.68(s, C ₂ H ₅ OCOCH ₂ O), 4.30(m, CH ₃ CH ₂ O) 1.30(t, CH ₃ CH ₂ O)	282

4-アセチルアミノ	粉末	7.79	6.30	7.97(d, H ₂ , H ₆), 7.66(d, H ₃ , H ₅), 2.29(s, CH ₃ CONH)	283
2-(2-メトキシエトキシ)	油状	7.66	6.26	6.10(dd, H ₆), 7.59(td, H ₄), 7.08(t, H ₅), 6.95(d, H ₃), 4.13(broad-t, CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O), 3.80(broad-t, CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O), 3.31(s, CH ₃ O)	259
4-エトキシメトキシ	粉末	7.86	6.37	7.98(d, H ₂ , H ₆), 7.21(d, H ₃ , H ₅), 5.36(s, C ₂ H ₅ OCH ₂ O), 3.78(q, CH ₃ CH ₂ O), 1.23(t, CH ₃ CH ₂ O)	282.5
3-エトキシメトキシ	粉末	7.66	6.16	7.14-7.60(m, aromatic H), 5.17(s, C ₂ H ₅ OCH ₂ O), 3.67(q, CH ₃ CH ₂ O), 1.2P(t, CH ₃ CH ₂ O)	261
2-エトキシメトキシ	油状	7.40	6.06	6.00-7.62(m, aromatic H), 5.00(s, C ₂ H ₅ OCH ₂ O), 3.50(q, CH ₃ CH ₂ O), 1.14(t, CH ₃ CH ₂ O)	258
4-(2-メトキシエトキシ)メ トキシ	油状	7.78	6.30	7.90(d, H ₂ , H ₆), 7.14(d, H ₃ , H ₅) 5.34(s, CH ₃ OC ₂ H ₄ OCH ₂ O), 3.44-3.90(m, CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O), 3.36(s, CH ₃ O)	277
3-ロ-プロポキシメトキシ	油状	7.82	6.30	7.25-7.70(m, aromatic H), 5.28(s, C ₃ H ₇ OCH ₂ O), 3.64(t, CH ₃ CH ₂ CH ₂ O), 1.63(q, CH ₃ CH ₂ CH ₂ O), 0.92(t, CH ₃ CH ₂ CH ₂ O)	257
3-(2-メトキシエトキシ)	油状	7.54	6.05	7.00-7.34(m, aromatic H), 4.04付近 (m, CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O), 3.54-3.72(m, CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O), 3.32(s, CH ₃ O)	262
4-(2-メトキシエトキシ)	油状	7.50	6.06	7.63(d, H ₂ , H ₆), 6.78(d, H ₃ , H ₅), 4.1付近(m, CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O), 3.52-3.70(m, CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O), 3.31(s, CH ₃ O)	288






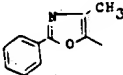

2-(2-n-プロポキシエトキシ)	油状	7.66	6.22	6.88-8.08(m, aromatic H), 4.08(t, $C_3H_7OCH_2CH_2O$), 3.59(t, $C_3H_7OCH_2CH_2O$), 3.33(t, $CH_3CH_2CH_2O$), 1.16-1.74(m, $CH_3CH_2CH_2O$), 0.89(t, $CH_3CH_2CH_2O$)	258
3-(2-o-プロポキシエトキシ)	油状	7.78	6.28	7.20-7.60(m, aromatic H), 4.20(t, $C_3H_7OCH_2CH_2O$), 3.80(t, $C_3H_7OCH_2CH_2O$), 3.49(t, $CH_3CH_2CH_2O$), 1.65(m, $CH_3CH_2CH_2O$), 0.94(t, $CH_3CH_2CH_2O$)	262
4-(2-o-プロポキシエトキシ)	油状	7.50	6.04	7.60(d, H_2, H_6), 6.66(d, H_3, H_5), 4.00-4.20(m, $C_3H_7OCH_2CH_2O$), 3.60-3.72(m, $C_3H_7OCH_2CH_2O$), 3.35(t, $CH_3CH_2CH_2O$), 1.59(m, $CH_3CH_2CH_2O$), 0.90(t, $CH_3CH_2CH_2O$)	288
2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)	油状	7.70	6.28	8.07(dd, H_6), 7.59(td, H_4), 7.08(t, H_5), 6.98(d, H_3), 3.40-4.30(m, $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2O$), 3.35(s, CH_3O)	259
3-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)	油状	7.56	6.06	6.96-7.46(m, aromatic H), 3.30-4.16(m, $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2O$), 3.28(s, CH_3O)	262
4-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)	油状	7.54	6.09	7.66(d, H_2, H_6), 6.80(d, H_3, H_5), 3.40-4.20(m, $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2O$), 3.28(s, CH_3O)	288.5
3-(2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ)	油状	7.59	6.08	7.00-7.40(m, aromatic H), 3.30-4.16(m, $CH_3CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2O$), 1.15(t, CH_3CH_2O)	262
2-(2-エトキシエトキシ)	粉末	7.43	6.08	7.82(dd, H_6), 7.34(td, H_4), 6.80(t, H_5), 6.75(d, H_3), 3.99(t, $C_2H_5OCH_2CH_2O$), 3.51(t, $C_2H_5OCH_2CH_2O$), 3.36(q, CH_3CH_2O), 1.13(t, CH_3CH_2O)	259.5

3-(2-エトキシエトキシ)	粉末	7.52	6.05	6.94-7.32(m, aromatic H), 4.04(t, $C_2H_5OCH_2CH_2O$), 3.68(t, $C_2H_5OCH_2CH_2O$), 3.46(q, CH_3CH_2O), 1.18(t, CH_3CH_2O)	262
4-(2-エトキシエトキシ)	粉末	7.54	6.08	7.64(d, H_2, H_6), 6.79(d, H_3, H_5), 4.08(t, $C_2H_5OCH_2CH_2O$), 3.70(m, $C_2H_5OCH_2CH_2O$), 3.49(q, CH_3CH_2O), 1.20(t, CH_3CH_2O)	288
4-(2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ)	油状	7.76	6.30	7.90(d, H_2, H_6), 7.02(d, H_3, H_5), 3.20-4.35(m, $CH_3CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2O$), 1.22(t, CH_3CH_2O)	287.5

以下余白

(I) $R_1 = R_2 = \text{CH}_3\text{CO}$. R = ヘテロ環残基

$R_1 = R_2 = \text{CH}_3$

ヘテロ環残基	融点(℃) または 性状	NMR スペクトル (CDCl ₃), δ(ppm)		UV λ _{EtOH} max (nm)	
		クリジン部分			ヘテロ環残基部分
		H ₆ (d)	H ₇ '(broad-t)		
	粉末	7.94	6.35	7.84(s, H ₃), 6.70~6.82(m, H ₄), 7.60(d, H ₅)	279
	粉末	7.94	6.40	8.00 付近(m, H ₃ , H ₅), 7.28 ~ 7.40(m, H ₄)	269
	粉末	7.75	6.24	7.20 ~ 7.82(m, aromatic H)	309.5
	粉末	7.63	6.15	8.94(broad-s, H ₂), 8.72(d, H ₆), 7.28 ~ 7.56(m, H ₅), 8.10(d, H ₄)	270
	粉末	7.88	6.26	8.86(d, H ₂ , H ₆), 7.74(d, H ₃ , H ₅)	267.5
	粉末	7.90	6.32	8.00 ~ 8.16(m, H ₂ , H ₆), 7.40 ~ 7.60(m, H ₃ , H ₄ , H ₅), 2.60(s, CH ₃)	314
	粉末	7.92	6.24	9.42(s, H ₃), 8.90(d, H ₅), 8.66(d, H ₆)	268

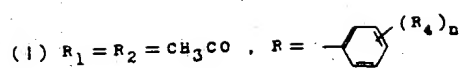
(II) $R = \text{C}_6\text{H}_4(\text{R}_4)_n$

(R ₄) _n	R ₂	R ₃	融点(℃) または 性状	NMR スペクトル (CDCl ₃), δ(ppm)		UV λ _{EtOH} max (nm)	
				ウリジン部分			フェニル基部分
				H ₆ (d)	H ₇ (broad-t)		
2-メチル	プロピオニル	プロピオニル	粉末	7.80	6.19	7.63(d, H ₆), 7.12-7.56(m, H ₃ , H ₄ , H ₅), 2.62(s, CH ₃)	255.5
3-フルオロ 水素	プロピオニル	プロピオニル	粉末	7.81	6.18	7.28-7.76(m, aromatic H)	251.5
	ブタノイル	ブタノイル	油状	7.76	6.27	7.36-8.02(m, aromatic H)	253.5
3-メチル	ブタノイル	ブタノイル	油状	7.75	6.26	7.60-7.80(m, H ₂ , H ₆), 7.30-7.52(m, H ₄ , H ₅), 2.40(s, CH ₃)	257
4-メチル	ブタノイル	ブタノイル	油状	7.74	6.26	7.79(d, H ₂ , H ₆), 7.29(d, H ₃ , H ₅), 2.42(s, CH ₃)	263.5
3,4-ジメトキシ	ブタノイル	ブタノイル	油状	7.75	6.26	7.55(broad-s, H ₂), 7.39(d, H ₆), 6.88(d, H ₅), 3.91(s, 2xOCH ₃)	280.5, 315.5
4-フルオロ	ブタノイル	ブタノイル	油状	7.78	6.27	7.96(dd, H ₂ , H ₆) 7.18(t, H ₃ , H ₅)	255
2-メチル	ヘブタノイル	ヘブタノイル	油状	7.78	6.27	7.16-7.68(m, aromatic H), 2.68(s, CH ₃)	255.5
2,5-ジメトキシ	ヘブタノイル	ヘブタノイル	油状	7.80	6.34	7.56-7.70(m, H ₆), 7.18-7.32(m, H ₄ , H ₅), 3.90(s, OCH ₃), 3.88(s, OCH ₃)	265, 327

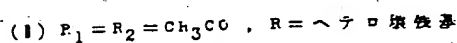
3-フルオロ	ヘプタノイル	ヘプタノイル	油状	7.85	6.28	7.28-7.90(m,aromatic H)	252
2-メチル	オクタノイル	オクタノイル	油状	7.80	6.27	7.64(d, H ₈), 7.20-7.60(m, H ₃ , H ₄ , H ₅), 2.68(s, CH ₃)	255.5
2,3-ジメトキシ	オクタノイル	オクタノイル	油状	7.76	6.29	7.58(dd, H ₈), 7.14-7.30(m, H ₄ , H ₅), 3.87(s, OCH ₃), 3.85(s, OCH ₃)	265.327
3-ラルオロ	オクタノイル	オクタノイル	油状	7.86	6.30	7.24-7.92(m,aromatic H)	251.5
水素	ラウロイル	ラウロイル	油状	7.80	6.28	7.40-8.10(m,aromatic H)	253
3-メチル	ラウロイル	ラウロイル	油状	7.79	6.29	7.30-8.00(m,aromatic H) 2.58(s, CH ₃)	257.5
2,4-ジメトキシ	ラウロイル	ラウロイル	油状	7.63	6.26	8.01(d, H ₈), 6.57(dd, H ₃), 6.36(d, H ₃), 3.83(s, OCH ₃), 3.74(s, OCH ₃)	278.304
水素	ミリストイル	ミリストイル	油状	7.60	6.07	7.10-7.85(m,aromatic H)	253
2-フルオロ	ミリストイル	ミリストイル	油状	7.62	6.06	6.80-7.92(m,aromatic H)	250
2-メチル	パルミトイル	パルミトイル	油状	7.71	6.16	7.54(d, H ₈), 7.07-7.46(m, H ₃ , H ₄ , H ₅), 2.62(s, CH ₃)	254.5
3-フルオロ	パルミトイル	パルミトイル	油状	7.74	6.21	7.20-7.76(m,aromatic H)	252

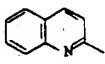
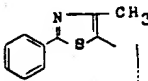
2-メチル	水素	水素	粉末	8.38	6.02	7.26-7.84(m,aromatic H) 2.56(s, CH ₃)	254.5
2,3-ジメトキシ	水素	水素	粉末	8.44	6.14	7.10-7.50(m,aromatic H) 3.82(s, OCH ₃), 3.74(s, OCH ₃)	265.328
3,5-ジクロロ	水素	水素	粉末	8.38	6.04	7.74-8.08(m,aromatic H)	259
3-フルオロ	アセチル	水素	粉末	7.90	5.96	7.36-7.84(m,aromatic H)	251

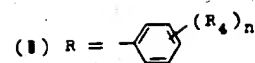
以下省略



$(R_4)_n$	融点 (°C)	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm)
2-ニトロ	145-147.5	257
3-ニトロ	170-174	228
4-ニトロ	142-145	266
4-アミノ	120	339



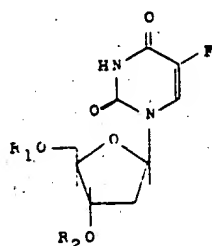
ヘテロ環状基	融点 (°C)	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm)
	135-138	253
	150-152	331.5



$(R_4)_n$	R_2	R_3	融点 (°C)	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm)
2,3-ジメトキシ	プロピオニル	プロピオニル	84.5-86	264.5, 327
4-メチル	ミリステイル	ミリステイル	76-77	263
2,3-ジメトキシ	パルミトイル	パルミトイル	77-78	264.5, 327
3-メチル	水素	水素	157-158	257
4-プロポキシ	・	・	123-124	287
4-ブトキシ	・	・	130-132	287
3-フルオロ	・	・	147-148	251
4-ブトキシ	アセチル	・	128-130	288
3-メチル	水素	アセチル	151-152	257
3-フルオロ	・	・	165-167	251

本発明組成物に使用されるこれらの2-デオキシ-5-フルオロウリジンの新規化合物は、例えば次の方法によつて製造される。

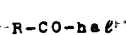
(I) 一般式 (I)



(I)

(式中、 R_1 及び R_2 は前記と同じ)

で表わされる2-デオキシ-5-フルオロウリジンに一般式 (I)、

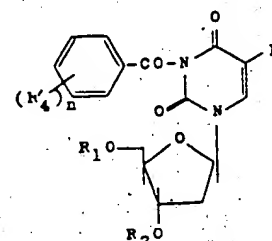


(II)

(式中、 hal はハロゲン原子を示し、 R は前記と同じ)

で表わされるアシルハライドを反応させる。

(2) 一般式 (N)



(N)

(式中、 R_4 はフェニル基に置換する置換基を n は 1~3 の整数を示す)
で表わされる化合物の置換基 R_4 を他の基に置換する。

(2)の方法の例としては、アラルカルオキシ基又はニトロ基を還元してそれぞれヒドロキシ基又はアミノ基とする方法、アミノ基をアシルアミノ基とする方法、ヒドロキシ基に置換又は非置換のアラルハライドを反応させてアルコキシ基とする方法等がある。

また、ポリエチレングリコールとしては、市

のポリエチレングリコール200、400及び600（何れも半井化学製品株式会社製）等が好適に使用される。

本発明の抗腫瘍剤組成物は、2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体(1)をポリエチレングリコールに溶解することによつて製造される。この溶解法は一般に採用されている方法、例えば室温あるいは加熱下に両者を攪拌混合することによつて行われる。2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体の粒子サイズは特に問題とされないが、微粉、篩過して使用するのがよい結果を与える。2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体とポリエチレングリコールの配合量は、当該誘導体が溶解する量のポリエチレングリコールを使用すれば充分であるが、通常当該誘導体の10倍ないし400倍位が好ましい。

かくして得られる組成物は、そのままあるいは水等で適当に希釈して註口投与することができる。また、この組成物は注射剤、坐剤等を製造するのに適しており、更にまた通常使用される賦形剤、

い場合結果を表-1に100mg/ml以上と表示した。

残留物を認めた場合は、更にポリエチレングリコール1.5mlを加え、上記と同様に操作し、残留物を認めない場合の結果を2.5mg/mlと表示した。

残留物を認めた場合は、更にポリエチレングリコール3mlを加え、上記と同様の操作を行い、残留物を認めない場合の結果を10mg/mlと表示した。

残留物を認めた場合は、更にポリエチレングリコール7.5mlを加え、上記と同様の操作を行い、残留物を認めない場合の結果を4mg/mlと表示した。

残留物を認めた場合は、更にポリエチレングリコール7.5mlを加え、上記と同様の操作を行い、残留物を認めない場合の結果を2.5mg/mlと表示した。

なお、2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体の1mgツウイン80溶液に対する溶解性の測定は、2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘

導剤等に微粉させ、粉末、顆粒又は錠剤等とすることもできる。

本発明組成物の2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体は5-FUに比較して極めて毒性が少なく、該組成物の投与量は、通常2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体が1日10～1000mgになるような範囲が好ましい。

次に、2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体のポリエチレングリコールに対する溶解性及び本発明により得られた抗腫瘍剤組成物の制癌作用発現の増大効果、消化器官からの吸収の改善につき実験方法及び結果を示す。

(a) 溶解性測定実験

2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体を遠沈管に50mg採り、これにポリエチレングリコール0.5mlを加え、室温で振とう攪拌機（商品名、THERMO-MIXER、TM-105型、サーモックス株式会社製）を用いて5分間激しく振とうし、5分間、3000r.p.mで遠心分離した後、残留物の有無を肉眼的に観察した。ここで残留物を認めな

い場合結果を表-1に100mg/ml以上と表示した。

(b) 制癌作用測定実験

サルコーマ180腫瘍細胞（ICR系雄性マウスの腹腔内に継代培養されているもの）の約1,000万個を5週令のICR系雄性マウスの鼠肝部皮下に移植した。24時間後に、被検化合物を投与し始めた。投与は1日1回、7日間、註口ゾンデにより強制的に行なつた。なお毎日、投与前に各動物の体重を測定した。被検化合物は1mgツウイン80-生理食塩水又はポリエチレングリコールに懸濁又は溶解した形で、また対照群には各群鼠のみを、各動物宛0.1ml/10gの同一容量を投与した。被検化合物の投与量は、個々の化合物により異なるが概ね1mg/mgないし200mg/mgの範囲であり、同一化合物につき、投与量を3ないし12段階にわたり変え、各投与段階毎に1群のマウス（6匹から成る）に被検化合物を

投与した。なお、対照群には18匹のマウスを用いた。

移植から8日目にマウスをエーテル麻酔下に放血することによつて致死せしめ、腫瘍組織を摘出し、直ちに腫瘍重量を測定した。個々の化合物につき、投与量毎に、腫瘍重量の平均値(これをTとする)及び対照群における腫瘍重量の平均値(これをCとする)を夫々求め、 T/C 値が0.5を示す数値を求め、表-1に示した。なお、 T/C 0.5値が小さい程制癌作用が強いことを示す。

この実験から、ポリエチレングリコール200、400、600を正常動物に10ml/kg投与しても、何ら毒性等の作用は認められなかつた。

(c) 吸収性測定実験

動物は、体重約30gのICR系雄性マウスを1群4匹として用いた。2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体を1mgツウイーン8.0希釈又はポリエチレングリコールに懸濁又は溶解させ、鼠腹を容量0.3ml/30g体重、用量0.5mmol/

kgの割合で動物に経口投与した。投与後、直ちに動物の肛門を瞬間浸漬剤(商品名、アロンアルフアー、東亜合成化学株式会社製)を用いて閉じ、3時間後に動物を致死せしめ、胃噴門から肛門までの消化器官を摘出した。これを塩酸性下、30mlメタノール中で磨砕し、20分間振とう後、2000r.p.m.、5分間遠心分離した。この上清につき薄層クロマトグラフィーを行ない(スポット量:20μl、担体:キーゼルゲル60F254、メルク社製、厚さ:0.25mm、展開溶媒:酢酸エチル)、TLC-スキャナー(CB-910型、島津製作所製)により定量を行なつた。以下、得られた値を投与群スキャナー面積値という。

また、正常動物の消化器官を上記と同様に摘出し、これを塩酸性下、30mlメタノール中で投与量に対応する2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体を加え、以下上記と同様の操作を行なつて、定量した。以下、得られた値を100%スキャナー面積値という。腸管内残存率は次式により算出した。

$$\text{腸内残存率} = \frac{\text{投与群スキャナー面積}}{100\% \text{スキャナー面積}} \times 100(\%)$$

以上(a)~(c)の実験結果を表-1に示す。

なお、表-1の2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体は次のものを示す。

化合物(I): 3-(3-メチルベンゾイル)-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジン

化合物(II): 3-(3-フルオロベンゾイル)-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジン

化合物(III): 3-(2,3-ジメトキシベンゾイル)-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジン

化合物(IV): 3-(4-ブトキシベンゾイル)-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジン

化合物(V): 3-(3-メチルベンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン

化 合 物	項 目	溶 媒			
		1%ツウイーン80	200	400	600
2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体	(I) 溶解性 (mg/ml)	0.1 >	25	25	10
	T/C 0.5 (mg/kg)	85	62	49	29
	腸内残存率 (%)	65.3	55.0	47.2	36.3
	(II) 溶解性 (mg/ml)	0.1 >	100 <	100 <	100 <
	T/C 0.5 (mg/kg)	40	34	30	28
	腸内残存率 (%)	58.7	44.6	46.1	39.2
	(III) 溶解性 (mg/ml)	0.1 >	4	4	4
	T/C 0.5 (mg/kg)	42	40	34	25
	(IV) 溶解性 (mg/ml)	0.1 >	4	4	2.5
	T/C 0.5 (mg/kg)	92	31	15	5
対照化合物	(V) 溶解性 (mg/ml)	0.1 >	-	25	-
	T/C 0.5 (mg/kg)	95	-	77	-
	PUUR T/C 0.5 (mg/kg)	108	-	84	-
アセチル PUUR	T/C 0.5 (mg/kg)	103	-	108	-
	5-FU T/C 0.5 (mg/kg)	45	-	58	-

上記表-1に示した結果から、本発明によつて得られた2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体とポリエチレングリコールとの組成物は、溶解性の改良、制癌作用の発現の増大、吸収性の改善の点において優れた効果を有することが明らかである。

次に2'-デオキシ-5-フルオロウリジン誘導体の代表的製法を示す参考例及び本発明の実施例を挙げて説明する。

参考例 1

2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジン 1.0 g とトリエチルアミン 0.76 ml を、乾燥ジオキサソ 10 ml に溶解した後水冷する。ベンゾイルクロリド 0.65 g を加えた後、室温に60分間、45℃に30分間保つ。生成した結晶を除去し、母液を減圧下濃縮する。油状残物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-メタノール99:1）で精製する。油状精製物をジメチルスルホキシド 1.0 ml に溶解し、激しく攪拌させた水300 ml 中

に滴下すると沈殿が生成する。これを濾取し、十分に水洗を行なつた後、減圧下室温で乾燥させると、3-ベンゾイル-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジンの粉末 1.04 g（収率79.1%）が得られる。本品の吸収スペクトルは、本品の構造を支持する。

赤外吸収スペクトル： ν_{CHCl_3} 1748, 1715,

1665_{cm}⁻¹

紫外吸収スペクトル： $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm

参考例 2

3-(2-ベンジルオキシベンゾイル)-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジン 2.5 g（0.046モル）を150 ml の酢酸に溶解し、0.6 g の5-パラジウム-カーボンを加えて、常圧下50～55℃で脱アセチル元を行う。反応後、酢酸を除去し、母液を減圧下で留去する。残物をクロロホルムに溶解し水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥、のち硫酸ナトリウム

を除去し、母液を減圧下に除去し、残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム）で分離精製し、次いで得られた粉末をジメチルスルホキシド-エタノールに溶解し、攪拌下氷水中へ圧加し、析出する粉末を回収し、デシケーター中、五酸化リンで乾燥し3-(2-ヒドロキシベンゾイル)-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジンの白色の粉末を収率35.0%で得る。

元素分析値： $C_{20}H_{19}FN_2O_9$ として

理論値(%)：C, 53.34；H, 4.25；N, 6.22

実測値(%)：C, 53.46；H, 4.17；N, 5.91

$UV_{\lambda_{max}}^{EtOH}$ ：260 nm

参考例 3

3-(4-ニトロベンゾイル)-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジン0.5gを酢酸：メタノール(1:1)の溶液40mlに溶解し、5%パラジウム-カーボン0.2gを加えて常温常圧で発触還元を行う。反応後、触媒を除去し、母液を減圧下に除去する。残液に

し、母液を減圧下に除去する。残液を分取層クロマトグラフィー（キヤセルゲルGF254タイプ60、展開溶媒：クロロホルム：メタノール39:1）で目的物を分離精製し、得られた目的物を少量のジメチルスルホキシド-エタノールに溶解し、氷水中へ攪拌下に加えて析出する粉末を回収し、乾燥して融点58~81℃を示す3-(3-エトキシカルボニルメトキシベンゾイル)-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジンの白色粉末0.75g(46.9%)を得る。

元素分析値： $C_{24}H_{25}FN_2O_{11}$ として

理論値(%)：C, 53.73；H, 4.70；N, 5.22

実測値(%)：C, 53.65；H, 4.72；N, 4.89

$UV_{\lambda_{max}}^{EtOH}$ ：260 nm

参考例 4

5'-0-アセチル-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン(1.50gおよびトリメチルクロロシラン0.38gの乾燥アセトニトリル20ml溶液に、窒素中で攪拌下トリエチルアミン0.73mlの乾燥アセトニトリル溶液を徐々に加下した。1時間後、

水を加えて再び減圧下に除去する。(この操作を3度くり返す)。残液をクロロホルムに溶解し、水洗、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、最後に水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを除去、母液を減圧下で除去し、残液をエタノールから再結晶して融点120℃を示す3-(4-アミノベンゾイル)-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジンの白色結晶を収率31.9%で得る。

元素分析値： $C_{20}H_{20}FN_3O_8 \cdot 1/2 H_2O$ として

理論値(%)：C, 52.40；H, 4.62；N, 9.17

実測値(%)：C, 52.76；H, 4.34；N, 9.30

$UV_{\lambda_{max}}^{EtOH}$ ：339 nm

参考例 4

3-(3-ヒドロキシベンゾイル)-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジン1.35g(0.003モル)と炭酸カリウム1.2gを100mlの乾燥アセトンに加え、これにブロム酢酸エチルエステル1.0gを加えて濃度攪拌下に2時間反応する。冷却後、不溶物を除去

トリエチルアミン0.48mlについて4-ブトキシベンゾイルクロリド0.44gを加え、50-60℃で30分間放置した。溶液を除去後、残液を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄。酢酸エチル層を分離、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。油状残液を80%メタノールに溶解し、50-60℃で1時間放置。溶液を除去し、残液をシリカゲルカラムを用い、4%メタノール-クロロホルムを溶出溶媒として精製した。目的物に対応するフラクションを集め、濃縮し、油状残液をエタノールから結晶化させることにより、融点128-130℃を示す3-(4-ブトキシベンゾイル)-2'-デオキシ-5'-0-アセチル-5-フルオロウリジン0.53g(56.2%)を得た。

紫外線吸収スペクトル： λ_{max}^{EtOH} 288nm,

核磁気共鳴吸収スペクトル： $\delta(DMSO-d_6)$:

7.98と7.06(各々、2H, d, J=8Hz,

phenyl), 8.10(1H, d, J=8Hz, C₆

-H), 6.12(1H, t, J=6Hz, C₁-H),

4.30 - 3.92 (6H, m, C_3-H , C_4-H , C_5-H , および $-OCH_2-$), 2.38 - 2.20 (2H, m, C_2-H), 5.1 (1H, broad - m, D_2O 添加によつて消失, $3'-OH$), 1.88 - 1.32 (4H, m, $-CH_2CH_2-$), 0.92 (3H, t, $J = 6$ Hz, $-CH_2CH_3$), 2.06 (3H, s, $COCH_3$)

元素分析値: $C_{22}H_{25}N_2O_8$

計算値(%): C, 56.89; H, 5.43; N, 6.03

実測値(%): C, 56.95; H, 5.44; N, 5.98

実施例 1

3-(3-フルオロベンゾイル)-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジンを遠心管に50ml採り、これにポリエチレングリコール400 0.5mlを加え、室温で振とう攪拌機(商品名、THERMO-MIXER, TM-105型、サーモニクス株式会社製)を用いて5分間激しく振とうして溶解させ、経口投与用液剤とした。かくして得られた組成物は無色澄明の粘性の液で、残留物は認められなかつた。

サーモニクス株式会社製)を用いて激しく振とうして溶解させたのち、激しく振とうしながら徐々に水1mlを加えて1日室温下で放置し、経口投与用液剤とした。かくして得られた組成物は無色澄明の粘性の液で、残留物は認められなかつた。

実施例 4

3-(3-メチルベンゾイル)-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジンを遠心管に20ml採り、これに90mlポリエチレングリコール400 溶液5mlを加え、室温で振とう攪拌機(商品名、THERMO-MIXER, TM-105型、サーモニクス株式会社製)を用いて激しく振とうして溶解させ、経口投与用液剤とした。かくして得られた組成物は無色澄明の粘性の液で、残留物は認められなかつた。

実施例 5

3-(3-メチルベンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジンを遠心管に20ml採り、これにポリエチレングリコール400 1mlを加え、室温で振とう攪拌機(商品名、THERMO-

実施例 2

実施例1で得られた組成物を $-20^{\circ}C$ の冷蔵庫中で1日凍結保存した後、室温下で徐々に液状物とし、振とう攪拌機を用いて1分間激しく振とうした。かくして得られた組成物は無色澄明の粘性の液で、沈澱物を認めない。また、上記組成物1ml採り、キーゼルゲル60 F254 (メルク社製、厚さ0.25mm)の薄層にスポットし、クロロホルム・メタノール混液(35:2)を展開溶媒として用いて約15cm展開した。薄層板を風乾後、次いで酢酸エチルを展開溶媒として用いて二次元展開法により同様に展開した。波長254nmの紫外線検査灯(F1-38型、東京光字機械株式会社製)を用いて観察したが、分解物は認められなかつた。

実施例 3

3-(3-メチルベンゾイル)-2'-デオキシ-3', 5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロウリジンを遠心管に20ml採り、これにポリエチレングリコール400 2mlを加え、室温で振とう攪拌機(商品名、THERMO-MIXER, TM-105型、

MIXER, TM-105型、サーモニクス株式会社製)を用いて、激しく振とうして溶解させたのち、激しく振とうしながら徐々に水1mlを加えて1日室温下で放置し、経口投与用液剤とした。かくして得られた組成物は無色澄明の粘性の液で、残留物は認められなかつた。

実施例 6

3-(3-メチルベンゾイル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジンを遠心管に20ml採り、これにポリエチレングリコール400 2ml加え、室温で振とう攪拌機(商品名、THERMO-MIXER, TM-105型、サーモニクス株式会社製)を用いて、激しく振とうして溶解させたのち、激しく振とうしながら徐々に水8mlを加えて1日室温下で放置し、経口投与用液剤とした。かくして得られた組成物は無色澄明の液で、残留物は認められなかつた。

以上

第1頁の続き

⑦発 明 者 梅田直樹

大阪市平野区加美北9丁目17番
22号